ITEM 291 : CANCÉROGENÈSE

Cancérogénèse = ensemble d'événements conduisant à la transformation d'un tissu physiologique en tissu cancéreux.
- Processus +/- long, multifactoriel, basé sur la succession de modifications génétiques par mutations, amplifications, délétions et translocations.
- Résulte de la multiplication de cellules :
  - Échappant à l'homéostasie tissulaire.
  - Acquérant des capacités d'envahissement des tissus avoisinants et à distance.

STADES INFRA-CLINIQUES

Initiation		= Exposition d'une cellule saine à des facteurs carcinogènes → **mutation ponctuelle de l'ADN** : **état précancéreux** avec accumulation de mutations irréversibles.
	Inactivation d'un gène suppresseur de tumeur	= Gène freinant la prolifération cellulaire : réparation de l'ADN, apoptose… - La mutation doit toucher les 2 allèles pour favoriser une transformation cancéreuse. - Exemples : **BRCA1-2** (sein), **gène APC** (PAF), **MMR** (Lynch), **Rb**, **p53**… → Impliqués dans les cancers génétiques : la mutation d'un allèle est présente d'emblée (= constitutionnelle/germinale), développement du cancer lors de l'acquisition d'une mutation somatique sur le 2e allèle.
	Activation d'un proto-oncogène	= Activation en oncogène, favorisant la prolifération cellulaire : - La mutation d'un seul allèle est suffisante pour induire un cancer. - Exemples : **proto-oncogène RET** (NEM2), **Ras**, **Erb**, **c-myc**…
	Oncogénétique : définitions	- **Oncogénétique constitutionnelle** = altérations génétiques héréditaires (« germinales »/« constitutionnelles » mises en évidence dans les cellules tumorales et normales. - **Génétique somatique/moléculaire** = altérations génétiques acquises des cellules tumorales.
Promotion		= **Sélection** et **prolifération clonale** des cellules initiées sous l'action **d'agents promoteurs mutagènes** (substances chimiques favorisant la multiplication cellulaire), avec accumulation de modifications génétiques → sélection d'un clone de cellules cancéreuses, possédant les caractéristiques : - **Croissance exagérée** par stimulation non physiologique : production autocrine de facteur de croissance, surexpression ou activation constitutionnelle de leurs récepteurs… - **Échappement à l'apoptose** : sécrétion de facteurs de survie (IGF1, IL3…), inactivation des mécanismes de contrôle du cycle cellulaire (mutation p53, Rb…) - **Néoangiogenèse** : production de nouveaux vaisseaux sanguins (implication de VEGF/VEGFR…) - **Capacité de prolifération illimitée.** - **Immortalité cellulaire :** absence de sénescence par dé-répression des télomérases. - **Envahissement** : migration et invasion (protéases, perte de l'inhibition de contact…) - **Métabolisme énergétique** spécifique. - **Échappement** à la **réponse immunitaire** antitumorale (implication de PD-1/PDL-1).
Progression		= **Perte du contrôle du cycle cellulaire**, **perte de différenciation, invasion**. - Accumulation et apparition de nouvelles anomalies génétiques aboutissant à une population polyclonale = **lésion précancéreuse.**
Hétérogénéité tumorale		= **Variations spatio-temporelles du génome tumoral** (mutations, gains/pertes de segments chromosomiques, réarrangements) : **hétérogénéité génétique dans la tumeur primitive et les métastases.** - Sous-clones avec génotypes différents, évolution indépendante. - Intensité de l'hétérogénéité variable selon le type de cancer. - Sélection de certains sous-clones par les traitements.

<table>
<tr><td rowspan="2">STADES HISTOLOGIQUES</td><td>Évolution d'un cancer d'origine épithéliale</td><td colspan="2">- Dysplasie (néoplasie intra-épithéliale) :
• Anomalies de la prolifération et de la différenciation cellulaire.
• → Anomalies cytologiques et architecturales tissulaires.
• Bas/haut grade (haut grade = équivalent du carcinome in situ).
• Régression, stabilité ou évolution vers le carcinome invasif.
- Carcinome in situ :
• Anomalies de la prolifération et de la différenciation cellulaire + anomalie d'organisation des cellules entre elles.
• Sans franchissement de la membrane basale.
• Régression stabilité ou évolution vers le carcinome invasif.
- Carcinome invasif :
• Franchissement de la membrane basale.
• Néoangiogenèse.
• Stroma tumoral.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">STADES CLINIQUES</td><td colspan="3">→ Pour un nombre de cellules malignes ≥ 10^9 cellules.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Évolution</td><td colspan="2">= Prolifération tumorale, aboutissant au développement local d'une tumeur.</td></tr>
<tr><td colspan="2">- Dissémination locorégionale :
• Par contiguïté.
• Vaisseaux sanguins et lymphatiques.
• Gaines nerveuses (cancer de la prostate).
- Dissémination à distance :
• Voie lymphatique, péritonéale (cancer digestif, cancer ovarien).
• Voie sanguine (tous les cancers : veine cave → cœur droit et poumons → système artériel.
- Cancers digestifs : veine porte → foie → VCI.
- Cancer du poumon : voie artérielle = veine pulmonaire → cœur gauche → cerveau, surrénales, foie, os.
• Dissémination intracanalaire, intra-cavitaire (voie pleurale : cancer du poumon).</td></tr>
<tr><td rowspan="4">CANCERS PROFESSIONNELS</td><td>Généralités</td><td colspan="2">- Cancers primitifs de divers organes secondaires à une exposition professionnelle.
- Exposition liée à certains produits, procédés, ou milieux de travail.
- Risque attribuable : fraction de cancers évitables en l'absence d'exposition professionnelle.
- Estimation globale : 3,6 % de l'ensemble des cancers incidents en France (soit 12 000 à 15 000 cas/an).
- Principaux cancers indemnisés : cancers broncho-pulmonaires, mésothéliomes pleuraux.
- Responsabilité : expositions professionnelles antérieures, notamment à l'amiante.
- Origine : agents cancérogènes présents dans certaines industries, métiers anciens ou travaux spécifiques.
- Référence : tableaux de maladies professionnelles, complétés par les classifications du CIRC.
- Expositions hors tableaux mais reconnues : agents classés cancérogènes certains par le CIRC.</td></tr>
<tr><td>Cancers du poumon</td><td colspan="2">- Amiante.
- Gaz et poussières radioactives (radon).
- Métaux : arsenic, cadmium, chrome, nickel, cobalt.
- Silice cristalline.
- Goudron de houille, brais de houille, suies (HAP).
- Bischlorométhyléther, chlorométhyléthyléther.
- Autres : béryllium, fumées de gaz d'échappement, activité de peintre, industrie du caoutchouc.</td></tr>
<tr><td>Cancers de la vessie et des voies excrétrices supérieures</td><td colspan="2">- Amines aromatiques (4-aminobiphényle, benzidine, 2-naphtylamine, orthotoluidine, MBOCA).
- Expositions : colorants, encres, peintures, textile, imprimerie, cuir, papeterie, caoutchouc.
- HAP (goudrons, ramonage, cokerie, chauffages à charbon).
- Autres : activité de peintre, industrie du caoutchouc.</td></tr>
<tr><td>Cancers ORL</td><td colspan="2">- Cancers naso-sinusiens :
• Poussières de bois (menuisiers, ébénistes).
• Dérivés du nickel (raffinage).
- Cancer du naso-pharynx :
• Formaldéhyde.
• Poussières de bois.</td></tr>
</table>

POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE

PAF = mutation du **gène APC** (**suppresseur de tumeur**) : **transmission dominante, pénétrance complète, expressivité variable.**

RISQUES	Tumeur bénigne à potentiel malin	- **Polypes adénomateux coliques** : apparition à 20 ans de centaines de polypes colorectaux, dégénérescence systématique avant **40 ans** → 1 % des **cancers colorectaux.** - **Polypes duodénaux** et **ampullaire** : risque de dégénérescence.
	Tumeur bénigne sans potentiel malin	- **Polypes gastriques.** - **Tumeurs desmoïdes mésenchymateuses mésentériques** (25 %) : risque compressif. - Autres tumeurs non digestives : **tumeur osseuse, tumeur du SNC, tumeur de la thyroïde.**
	Autres	- **Hypertrophie de l'épithélium de la rétine, anomalies dentaires, kystes sébacés.**
CAT	Diagnostic génétique	- Recherche de la mutation du gène APC par **séquençage.** - **Dépistage familial** proposé en cas de mise en évidence d'une mutation.
	Prévention des cancers colorectaux	- **Rectosigmoïdoscopie** ou **coloscopie** annuelle de dépistage à partir de la puberté **> 12 ans.** - **Chirurgie prophylactique** proposée vers 15 à 25 ans (dès que la surveillance des polypes est impossible) : **coloproctectomie totale** avec **anastomose iléo-anale** et **réservoir**. - **Surveillance endoscopique 1 fois/an** du réservoir.
	Autres	- **Endoscopie digestive haute** 1 fois/an avec biopsies à partir de **20-25 ans.**

BRCA

= Mutation constitutionnelle du **gène BRCA1 ou 2 (*BReast Cancer gene)*, suppresseur de tumeur.**

PHYSIO	- Inactivation billélique < altération constitutionnelle + somatique ou double inactivation somatique. → Déficit de réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue → instabilité génétique. - Mise en évidence : mutations/délétions des gènes ou analyse des cicatrices génomiques issues de cette anomalie (= phénotype « HRD » pour *Homologous Recombination Deficient.*		
RISQUES	**Cancer du sein**	→ Responsable de **80 %** des cancers héréditaires du sein, soient **5 %** des cancers du sein. - Risque très élevé = **30 à 50 %** avant 50 ans, **60 à 80 %** à 70 ans.	
	Cancer de l'ovaire	- Risque très élevé : **40 %** à 70 ans pour BRCA1, **15 %** à 70 ans pour BRCA2.	
	Autres	- Associé au **cancer de la prostate** chez l'homme, au **cancer du pancréas et au mélanome** (BRC2).	
CAT	Diagnostic	- Recherche de **mutation BRCA** sur sang périphérique. - Score d'Eisinger.	
	Suivi	À partir de l'âge de **20 ans**	- **Examen clinique** tous les **6 mois.**
		À partir de l'âge de **30 ans** (ou 5 ans avant le cas index)	- **IRM mammaire + mammographie** ± **échographie** annuelle.
		À partir de l'âge de **35 ans**	- **Échographie pelvienne** annuelle.
	Chirurgie préventive	- **Mastectomie bilatérale** à envisager : bénéfice maximal si réalisé < 40 ans, discuté en RCP. - **Annexectomie préventive** à envisager : à partir de 40 ans (BRCA1) ou 45 ans (BRCA2), discuté en RCP.	
	Implications thérapeutiques	- Inhibiteurs de PARP (sein, ovaire, prostate, pancréas). → Consultation d'oncogénétique en cas de cancer de l'ovaire avant 70 ans .	

SYNDROME DE LYNCH

Syndrome de Lynch (HNPCC) : mutation constitutionnelle d'un gène de réparation des mésappariements de l'ADN (suppresseur de tumeur) du **système MMR** : **hMLH1, hMSH2**, ou plus rarement **MSH6** ou **PMS2.**
- Transmission autosomique dominante, de pénétrance complète, d'expression variable.
- À 70 ans : risque global de cancer = **55 %** (plus élevé si MLH1 : 60 %).

RISQUES	Spectre restreint	- **Cancer colorectal** : • Risque cumulé = **70 %** (homme), **40-60 %** (femme) ➝ 5 % des cancers colorectaux. • Caractéristiques : sans polypose, préférentiellement du colon droit. - **Cancer de l'endomètre** : 40 % à 70 ans (50 % si MLH1)**.** - **Cancer urothélial** : des **voies urinaires** ou de la **vessie.** - **Cancer de l'intestin grêle.**
	Spectre élargi	- **Cancer de l'ovaire** : 10 % à 70 ans (20 % si MLH1). - **Cancer digestif : cancer de l'estomac, cancer des voies biliaires.** - **Syndrome de Muir-Torre** : **adénome sébacé, kérato-acanthome.** - **Syndrome de Turcot** : **glioblastome cérébral.**
DG	Critères d'Amsterdam	= Indication de **consultation d'oncogénétique.** - Existence de ≥ 3 cas de cancer du spectre HNPCC dont : 1 cas lié au 1er degré avec les 2 autres, sur 2 générations successives, avec au moins 1 cas précoce **< 50 ans.**
	Critères Bethesda	= Indication de **recherche de phénotype MSI tumoral.** - **Cancer colorectal** : • **< 50 ans.** • **Antécédent personnel** de cancer colorectal ou du spectre HNPCC. • **Antécédent familial** au 1er degré de cancer du spectre HNPCC dont 1 précoce < 50 ans ou 2 antécédents familiaux au 1er ou 2e degré quel que soit l'âge. ➝ Ou **cancer colorectal < 60 ans** avec **histologie évocatrice** : infiltrat lymphocytaire dense du stroma tumoral, réaction inflammatoire type Crohn, différenciation mucineuse ou en bague à chaton, architecture de type médullaire. - **Cancer de l'endomètre** : **< 50 ans** ou antécédents familiaux ou personnels de cancer HNPCC.
	Diagnostic génétique	- Sur tissu tumoral : • **Instabilité des microsatellites** = **phénotype MSI** : 100 % des cancers colorectaux d'un syndrome de Lynch, 15 % des cancers colorectaux sporadiques. • **Immuno-histochimie** : **perte d'expression des protéines MLH1, MSH2…** • **PCR** à partir de l'ADN tumoral. - Recherche d'une **mutation constitutionnelle MMR** sur prélèvement sanguin si phénotype MSI et/ou immunohistochimie évocatrice. - **Dépistage familial** proposé en cas de mise en évidence d'une mutation.
CAT	Surveillance des patients à risque	= Patients à risque avéré et apparentés porteurs d'une mutation ou susceptible de la porter. - **Coloscopie totale avec chromo-endoscopie de dépistage** tous **1 ou 2 ans** à partir de **20-25 ans.** - Chez les femmes : **examen gynécologique** et **échographie endovaginale** avec **biopsie de l'endomètre** tous les **2 ans** à partir de **30 ans.** - **Endoscopie digestive haute** tous les 1 à 2 ans si antécédents de cancer gastrique. - Examen clinique régulier à la recherche d'autres localisations tumorales.